

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению лекарственного препарата
ПРОНОРАН®

Регистрационный номер: П N015516/01

Торговое наименование: Проноран®

Международное непатентованное наименование: Пирибедил

Лекарственная форма: таблетки с контролируемым высвобождением, покрытые оболочкой.

СОСТАВ

Одна таблетка содержит:

Действующее вещество: 50 мг пирибедила.

Вспомогательные вещества: магния стеарат 5,00 мг, повидон 20,00 мг, тальк 130,00 мг.

Оболочка: кармеллоза натрия 0,71 мг, полисорбат 80 0,30 мг, краситель пунцовый [Понсо 4 R] 3,87 мг, повидон 6,31 мг, натрия гидрокарбонат 0,15 мг, кремния диоксид коллоидный 0,27 мг, сахароза 57,17 мг, тальк 50,37 мг, титана диоксид 0,78 мг, воск пчелиный белый 0,07 мг.

ОПИСАНИЕ

Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые оболочкой, красного цвета. Допускается незначительная неоднородность окрашивания, степени глянцевого блеска и наличие незначительных вкраплений.

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА

Противопаркинсоническое средство, в том числе дофаминергический препарат.

Код АТХ: N04BC08

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакодинамика

Активное вещество пирибедил является агонистом дофаминергических рецепторов. Проникает в кровотоки головного мозга, где связывается с дофаминергическими

рецепторами головного мозга, проявляя высокое сродство и селективность по отношению к дофаминергическим рецепторам типа D₂ и D₃. Механизм действия пирибедила обуславливает основные клинические свойства препарата для лечения болезни Паркинсона как на начальных, так и на более поздних стадиях заболевания с воздействием на все основные моторные симптомы. Пирибедил помимо воздействия на дофаминергические рецепторы проявляет активность антагониста двух основных альфа-адренергических рецепторов центральной нервной системы (ЦНС) (типа α_{2A} и α_{2C}).

Синергическое действие пирибедила, как антагониста α_2 -рецепторов и агониста дофаминергических рецепторов головного мозга было продемонстрировано на различных животных моделях с болезнью Паркинсона: длительное применение пирибедила приводит к развитию менее выраженной дискинезии, чем применение леводопы, со сходной эффективностью по отношению к обратимой акинезии, сопутствующей болезни Паркинсона.

В ходе фармакодинамических исследований у людей было показано возбуждение коркового электрогенеза дофаминергического типа как при пробуждении, так и во время сна с проявлением клинической активности по отношению к различным функциям, контролируемым дофамином, данная активность была продемонстрирована при использовании поведенческой или психометрической шкалы. Было показано, что у здоровых добровольцев пирибедил улучшает внимание и бдительность, связанные с когнитивными задачами.

Эффективность Пронорана в качестве монотерапии или в комбинации с леводопой при лечении болезни Паркинсона изучалась в ходе трех двойных-слепых-плацебо-контролируемых клинических исследований (2 исследования по сравнению с плацебо и одно по сравнению с бромокриптином). В исследованиях участвовало 1103 пациента 1-3 стадии по шкале Хен и Яра (Hoehn & Jahg), 543 из которых получали Проноран.

Показано, что Проноран в дозировке 150-300 мг/сутки эффективен при действии на все моторные симптомы с 30% улучшением по Унифицированной Шкале Оценки Болезни Паркинсона (UPDRS) III часть (двигательная) в течение более 7 месяцев при монотерапии и 12 месяцев в комбинации с леводопой. Улучшение части «активность в повседневной жизни» по шкале UPDRS II было оценено в тех же значениях.

При монотерапии статистически значимое соотношение пациентов, нуждающихся в экстренном лечении леводопой, получавших пирибедил (16,6%) было меньше, чем в группе пациентов, получавших плацебо (40,2%).

Наличие дофаминергических рецепторов в сосудах нижних конечностей объясняет вазодилатирующее действие пирибедила (увеличивает кровоток в сосудах нижних конечностей).

Фармакокинетика

Пирибедил быстро и почти полностью абсорбируется из желудочно-кишечного тракта и интенсивно распределяется.

Максимальная концентрация пирибедила в плазме крови достигается через 3-6 часов после перорального приема лекарственной формы с контролируемым высвобождением.

Связь с белками плазмы средняя (несвязанная фракция составляет 20-30%). В связи с низкой связываемостью пирибедила с белками плазмы риск лекарственного взаимодействия при применении с другими препаратами низкий.

Плазменная элиминация пирибедила носит двуфазный характер и состоит из первоначальной фазы и второй более медленной фазы, приводящей к поддержанию устойчивой концентрации пирибедила в плазме крови в течение более чем 24 часов.

В ходе комбинированного фармакокинетического анализа было показано, что период полувыведения ($t_{1/2}$) пирибедила после внутривенного введения составляет в среднем 12 часов и не зависит от введенной дозы.

Пирибедил интенсивно метаболизируется в печени и выводится главным образом с мочой: 75% абсорбированного пирибедила экскретируется почками в виде метаболитов.

ПОКАЗАНИЯ

- Вспомогательная симптоматическая терапия при хроническом нарушении когнитивной функции и нейросенсорном дефиците в процессе старения (расстройства внимания, памяти и т.д.).
- Болезнь Паркинсона:
 - монотерапия (при формах, преимущественно включающих тремор);
 - в составе комбинированной терапии с леводопой как на начальных, так и на более поздних стадиях заболевания, особенно при формах, включающих тремор;

- В качестве вспомогательной симптоматической терапии при перемежающейся хромоте, возникающей вследствие облитерирующих заболеваний артерий нижних конечностей (2 стадия по классификации Leriche и Fontaine);
- Терапия симптомов офтальмологических заболеваний ишемического генеза (снижение остроты зрения, сужение поля зрения, снижение контрастности цветов и др.).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- Повышенная индивидуальная чувствительность к пирибедилу и/или вспомогательным веществам, входящим в состав препарата.
- Коллапс.
- Острая стадия инфаркта миокарда.
- Совместный прием с нейролептиками (кроме клозапина) (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).
- Детский возраст до 18 лет (в связи с отсутствием данных).

С осторожностью:

В связи с тем, что в состав препарата входит сахароза, пациентам с непереносимостью фруктозы, глюкозы или галактозы, а также пациентам с дефицитом сукрозоизомальтазы (редкое нарушение обмена веществ) препарат принимать не рекомендуется.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ

Фертильность:

Исследования на животных не выявили прямых или опосредованных негативных воздействий на развитие эмбриона и плода, родовую деятельность и постнатальное развитие.

Беременность:

Было показано, что у мышей пирибедил проникает через плацентарный барьер и распределяется в органах плода.

В связи с отсутствием данных препарат не рекомендуется применять во время беременности и у женщин с сохраненным детородным потенциалом, не использующих надежных мер контрацепции.

Период грудного вскармливания:

В связи с отсутствием данных препарат не рекомендуется применять в период грудного вскармливания.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Внутрь. Таблетку следует принимать после еды, запивать половиной стакана воды, не разжевывая.

По всем показаниям, кроме болезни Паркинсона: по 50 мг (1 таблетка) 1 раз в день. В более тяжелых случаях: 50 мг два раза в день.

Болезнь Паркинсона:

- монотерапия: от 150 до 250 мг (от 3 до 5 таблеток) в день, разделив на 3 приема в день. При необходимости приёма препарата в дозе 250 мг рекомендуется принять 2 таблетки по 50 мг утром и днем и одну таблетку вечером.
- в комбинации с препаратами леводопы: 150 мг (3 таблетки) в день, рекомендуется разделить на 3 приема.

При подборе дозы в случае ее увеличения рекомендуется титровать дозу, постепенно увеличивая её на одну таблетку (50 мг) каждые две недели.

Прекращение лечения.

Резкое прекращение терапии агонистом дофаминергических рецепторов связано с риском развития злокачественного нейролептического синдрома. Во избежание этого следует снижать дозу пирибедила постепенно, до полной отмены.

Расстройство привычек и влечений.

Во избежание риска возникновения расстройств привычек и влечений следует назначать наименьшую эффективную дозу лекарственного препарата. При возникновении подобных симптомов необходимо рассмотреть вопрос о снижении дозы или постепенном прекращении терапии препаратом (см. раздел «Особые указания»).

Пациенты с печеночной и/или почечной недостаточностью.

Исследований применения пирибедила у данной группы пациентов не проводилось. У пациентов с печеночной и/или почечной недостаточностью пирибедил следует применять с осторожностью.

Дети и подростки.

Эффективность и безопасность применения пирибедила у детей и подростков до 18 лет не изучалась, и в настоящее время данные о применении пирибедила в данной популяции отсутствуют. Нет обоснованных показаний к применению пирибедила в педиатрической популяции.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Отмеченные побочные реакции при приеме пирибедила носят дозозависимый характер и, главным образом, связаны с его дофаминергической активностью. Носят умеренный характер, встречаются главным образом в начале лечения и проходят после отмены препарата.

Частота побочных эффектов пирибедила приведена в виде следующей градации: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$), неуточненной частоты.

При приеме препарата могут встречаться следующие побочные реакции:

Нарушения со стороны психики:

Часто: могут отмечаться психические расстройства, такие как спутанность сознания, возбуждение, галлюцинации (зрительные, слуховые, смешанные), исчезающие при отмене препарата.

Неуточненной частоты: агрессия, психотические расстройства (бред, делирий).

Нарушения со стороны нервной системы:

Часто: головокружение, исчезающее при отмене препарата.

Прием пирибедила может сопровождаться сонливостью и в крайне редких случаях - выраженной сонливостью в дневное время суток, вплоть до внезапного засыпания (см. раздел «Особые указания»).

Неуточненной частоты: дискинезия (двигательные расстройства).

Нарушения со стороны сердечно - сосудистой системы:

Нечасто: гипотензия, ортостатическая гипотензия с потерей сознания или недомоганием или лабильностью артериального давления.

Нарушения со стороны желудочно - кишечного тракта:

Часто: незначительные желудочно-кишечные расстройства (тошнота, рвота, метеоризм), которые могут проходить, особенно при подборе соответствующей индивидуальной дозы.

Подбор дозы путем постепенного увеличения дозировки (по 50 мг каждые две недели до достижения рекомендованной дозы) приводит к значительному снижению проявления данных побочных эффектов.

Расстройство привычек и влечений

У пациентов с болезнью Паркинсона, получавших терапию агонистами дофамина, включая пирибедил, отмечалась патологическая склонность к азартным играм, усиление либидо и гиперсексуальность, навязчивое желание делать покупки и переедание/компульсивное переедание (см. раздел «Особые указания»).

Общие расстройства и нарушения в месте введения:

Неуточненной частоты: при терапии агонистами дофамина сообщалось о развитии периферических отеков.

Аллергические реакции: риск развития аллергических реакций на краситель пунцовый, входящий в состав препарата.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: рвота, что обусловлено его действием на хеморецепторную триггерную зону; лабильность артериального давления (повышение или снижение); нарушение функции желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота).

Лечение: отмена препарата, симптоматическая терапия.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

- В связи с взаимным антагонизмом между дофаминергическими противопаркинсоническими препаратами и нейролептиками, одновременное назначение с нейролептиками (за исключением клозапина) противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).

1. Пациентам с экстрапирамидным синдромом, вызванным приёмом нейролептиков, следует назначать терапию антихолинергическими лекарственными средствами и не следует назначать дофаминергические противопаркинсонические лекарственные средства (вследствие блокирования нейролептиками дофаминергических рецепторов).

2. Агонисты дофаминергических рецепторов могут вызывать или усиливать психотические расстройства. Если требуется назначение нейролептиков пациентам с болезнью Паркинсона, получающим лечение дофаминергическими

противопаркинсоническими средствами, доза последних должна постепенно снижаться до окончательной отмены (внезапная отмена дофаминергических препаратов связана с риском развития «злокачественного нейролептического синдрома») (см. раздел «Особые указания»).

3. Противорвотные нейролептики: следует применять противорвотные препараты, не вызывающие экстрапирамидных симптомов.

- В связи с взаимным антагонизмом между дофаминергическими противопаркинсоническими препаратами и тетрабеназином одновременное назначение этих препаратов не рекомендуется.
- Не рекомендуется применение пирибедила совместно с алкоголем.
- Следует соблюдать осторожность при назначении пирибедила с другими лекарственными средствами, обладающими седативным действием.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Внезапное засыпание.

У некоторых пациентов (особенно у больных болезнью Паркинсона) на фоне приема пирибедила иногда внезапно возникает состояние сильной сонливости вплоть до внезапного засыпания.

Внезапное засыпание во время повседневной активности, в некоторых случаях неосознанное или возникающее без предшествующих симптомов, наблюдается крайне редко, но, тем не менее, пациенты, управляющие автомобилем и/или работающие на оборудовании, требующем высокой степени внимания, должны быть предупреждены об этом. При возникновении подобных реакций пациенты должны отказаться от управления автомобилем и/или работ на оборудовании, требующем высокой степени внимания. Кроме того, необходимо рассмотреть вопрос о снижении дозы пирибедила или прекращении терапии данным препаратом.

Ортостатическая гипотензия.

Известно, что агонисты дофамина нарушают системную регуляцию артериального давления, в результате чего может развиваться ортостатическая гипотензия. Рекомендуется контролировать артериальное давление, особенно в начале лечения, в связи с общим риском развития ортостатической гипотензии, связанной с приемом дофаминергических препаратов.

Учитывая возраст популяции, получающей терапию пирибедилом, следует учитывать риск падений, которые могут быть вызваны внезапным засыпанием, гипотензией или спутанностью сознания.

Расстройство привычек и влечений.

Пациенты должны находиться под наблюдением для выявления развития расстройства поведения.

Пациенты и их опекуны должны быть предупреждены о возможных симптомах расстройства привычек и влечений (склонность к азартным играм, усиление либидо и гиперсексуальность, навязчивое желание делать покупки и переизбыток/компульсивное переизбыток) при приеме агонистов дофамина, в том числе пирибедила. При возникновении подобных симптомов необходимо рассмотреть вопрос о снижении дозы или постепенном прекращении терапии препаратом.

Расстройства поведения.

Сообщалось о случаях расстройства поведения, которые были связаны с такими проявлениями, как спутанность сознания, возбуждение, агрессия. При возникновении подобных симптомов необходимо рассмотреть вопрос о снижении дозы или постепенном прекращении терапии препаратом.

Психотические расстройства.

Агонисты дофамина могут вызвать или усилить психотические расстройства такие, как бред, делирий и галлюцинации (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). При возникновении подобных симптомов необходимо рассмотреть вопрос о снижении дозы или постепенном прекращении терапии препаратом.

Дискинезия (двигательные расстройства).

У пациентов с прогрессирующей болезнью Паркинсона на фоне приема препаратов леводопы в начале титрации дозы пирибедила может развиваться дискинезия. В этом случае следует снизить дозу пирибедила.

Злокачественный нейролептический синдром.

Сообщалось о симптомах, схожих со злокачественным нейролептическим синдромом, при резкой отмене дофаминергических препаратов (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Периферические отеки.

Сообщалось о возникновении периферических отеков на фоне терапии агонистами дофамина. Это следует учитывать при назначении пирибедила.

Вспомогательные вещества.

Краситель пунцовый, входящий в состав препарата, у некоторых пациентов повышает риск развития аллергических реакций.

ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ И МЕХАНИЗМАМИ

Пациентам, имевшим эпизоды сильной сонливости и/или внезапного засыпания во время терапии пирибедилом, следует воздержаться от управления транспортными средствами и оборудованием, требующим высокой степени внимания, до исчезновения данных реакций.

ФОРМА ВЫПУСКА

Таблетки с контролируемым высвобождением, покрытые оболочкой, по 50 мг.

При производстве «Лаборатории Сервье Индастри», Франция

По 15 таблеток в блистер (ПВХ/Ал). По 2 блистера с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную с контролем первого вскрытия (при необходимости).

По 30 таблеток в блистер (ПВХ/Ал). По 1 блистеру с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную с контролем первого вскрытия (при необходимости).

При расфасовке (упаковке) / производстве на российском предприятии ООО «СЕРВЬЕ РУС»

По 29 или 30 таблеток в блистер (ПВХ\Ал). По 1 блистеру с инструкцией по применению в пачку картонную с контролем первого вскрытия (при необходимости).

СРОК ГОДНОСТИ

3 года.

Не применять по окончании срока годности, указанного на упаковке.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

Хранить при температуре не выше 30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА

По рецепту.

При производстве «Лаборатории Сервье Индастри», Франция

Регистрационное удостоверение выдано компании «Лаборатории Сервье», Франция

Произведено: «Лаборатории Сервье Индастри», Франция

905, шоссе Саран, 45520 Жиди, Франция

905, route de Saran, 45520 Gidy, France

По всем вопросам обращаться в Представительство АО «Лаборатории Сервье».

Представительство АО «Лаборатории Сервье»:

125047, г. Москва, ул. Лесная, дом 7

Тел.: (495) 937-0700, факс: (495)937-0701

На инструкциях, вложенных в пачку, указывается латиницей логотип «Лаборатории Сервье».

*При производстве «Лаборатории Сервье Индастри», Франция и расфасовке/упаковке
ООО «СЕРВЬЕ РУС», Россия*

Регистрационное удостоверение выдано компании «Лаборатории Сервье», Франция

Произведено: «Лаборатории Сервье Индастри», Франция

905, шоссе Саран, 45520 Жиди, Франция

905, route de Saran, 45520 Gidy, France

Расфасовано и упаковано:

ООО «СЕРВЬЕ РУС», Россия

108828, г. Москва, поселение Краснопахорское, д. Софино, стр. 1/1

Тел.: (495) 225-8010; факс: (495)225-8011

По всем вопросам обращаться в Представительство АО «Лаборатории Сервье».

Представительство АО «Лаборатории Сервье»:

125047, г. Москва, ул. Лесная, дом 7

Тел.: (495) 937-0700, факс: (495)937-0701

На инструкциях, вложенных в пачку, указывается латиницей логотип «Лаборатории Сервье».

При производстве ООО «Сердикс», Россия

Регистрационное удостоверение выдано компании «Лаборатории Сервье», Франция

Произведено:

ООО «СЕРВЬЕ РУС», Россия

108828, г. Москва, поселение Краснопахорское, д. Софьино, стр. 1/1

Тел.: (495) 225-8010; факс: (495)225-8011

По всем вопросам обращаться в Представительство АО «Лаборатории Сервье».

Представительство АО «Лаборатории Сервье»:

125047, г. Москва, ул. Лесная, дом 7

Тел.: (495) 937-0700, факс: (495)937-0701

На инструкциях, вложенных в пачку, указывается латиницей логотип «Лаборатории Сервье».